All'Illustre prof. Vanzetti
omaggio devoto
G. C. Dogliotti

ESTRATTO
dall'
Archivio Italiano di Anatomia e di Embriologia
Vol. XXV. — Fasc. 1
FIRENZE — 1928.

A
611

G. C. Dogliotti.

Ricerche istologiche sullo sviluppo e sulla regressione del tessuto adiposo di varie regioni del corpo umano.

(Con tavole IV-VII fuori testo).

DITTA EDITRICE LUIGI NICCOLAI
FIRENZE
1928

Istituto Anatomico di Torino (Direttore Prof. G. Levi).

G. C. Dogliotti.

Ricerche istologiche sullo sviluppo e sulla regressione del tessuto adiposo di varie regioni del corpo umano.

PARTE PRIMA:

a) Grasso di formazione primaria e secondaria;
b) Metamorfosi del grasso di origine primaria in un tessuto con caratteri embrionali.

(Con tavole IV-VII fuori testo).

È vietata la riproduzione.

Il problema dello sviluppo del tessuto adiposo, specialmente nell'uomo, si presenta così complesso e pieno di incognite nei suoi vari aspetti istogenetici, istochimici e funzionali che non deve meravigliare l'incertezza con cui viene di solito trattato e nemmeno il facile sorgere di nuove ipotesi dall'interpretazione di punti oscuri della vasta questione.

I primi istologi che s'occuparono dell'argomento (seconda metà dell'ottocento) furono di opinioni nettamente opposte: Virchow, Czajewicz, Flemming, ma specialmente quest'ultimo con la sua scuola, sostennero a più riprese che il tessuto adiposo deriva dagli elementi fibroblastici che trapassano a gradi dalla loro forma allungata, affusata o stellata in una tondeggiante, per il progressivo riempirsi di goccicle di grasso che, tendendo a confluire in un'unica gocciola, respingono e comprimono citoplasma e nucleo alla periferia. Toldt, Löwe, Kölliker, Ranvier ed altri sostennero, invece, la origine del tessuto adiposo da abbozzi specifici, da elementi speciali che già in un'epoca antecedente Czerny e V. Frey avevano osservato senza interpretarli.

I « Fettkeimlager » di TOLDT ed i « Fettorgane » di KÖLLIKER, da cui deriverebbe il tessuto adiposo, sarebbero degli ammassi di più lobuli costituiti da cellule rotonde o poligonali, ben distinte dai fibroblasti: nucleo al centro, citoplasma abbondante, ben colorabile, fittamente granuloso: nell'interno del lobulo molti capillari. Collo sviluppo compaiono nel citoplasma di dette cellule delle goccicole di grasso che, dapprima piccole e numerose, confluiscono poi tra di loro spostando nucleo e citoplasma alla periferia. In certi casi patologici e nell'ingrassamento postnatale potrebbe anche il fibroblasta trasformarsi in cellula grassa.

A queste idee il FLEMMING rispose con delle critiche severe: asserì d'avere sempre visto nei suoi preparati istologici le prime gocciole di grasso comparire in seno ai fibroblasti; quando questo contenuto diviene più abbondante esso determina una modificazione della forma della cellula da allungata in tondeggiante. Ammise di aver rinvenuto in feti precoci degli ammassi di cellule rotonde, ricche di citoplasma, con rare gocciole di grasso; questo però in via eccezionale: sarebbero secondo l'A., delle cellule adipose atrofiche oppure degli elementi mobili del connettivo che abbiano acquistato la proprietà di caricarsi di grasso.

Bisogna arrivare ad HAMMAR (1895) per ritrovare uno studio esteso sull'argomento: l'A. compiè estese ricerche sul grasso di mammiferi varî e specialmente sul ratto. Distingue nell'animale adulto due tipi di grasso: il « grasso bruno » costituito da lobuli di color rosso-bruno, di consistenza relativamente molliccia, localizzato specialmente tra i reni, nel mesentere, nel cavo toracico, nelle regioni interscapolari e inguinali e il « grasso bianco » di color bianco-giallognolo, più consistente, posto nelle altre regioni e specialmente nel tessuto sottocutaneo. Il grasso bruno è costituito da lobuli, riccamente vascolarizzati, fatti da cellule rotonde o poligonali, con nucleo chiaro, vescicoloso a sede centrale, con citoplasma gremito da goccioline di grasso: tra le goccioline sono interposti sepimenti citoplasmatici contenenti granulazioni acidofile. Il grasso bianco, invece, ha la struttura ben nota del grasso del pannicolo adiposo. Funzionalmente il grasso bruno rappresenta una forma più stabile del grasso bianco, sia perchè resisterebbe maggiormente all'usura della inanizione sia perchè nell'ingrassamento non si modificherebbe che molto lentamente; infatti, secondo HAMMAR, le gocciole di grasso confluiscono solamente dopo un'ipernutrizione molto spinta.

Anche nell'uomo si possono riscontrare, secondo l'A., nel periodo di vita fetale degli abbozzi speciali di tessuto adipogeno, costituiti da elementi simili a quelli del grasso bruno. Ma l'A. non ha compiuto ricerche sistematiche su questo tessuto, per cui egli non potè precisarne nè la sede nè l'estensione nè il valore. L'A. viene alle seguenti conclusioni:

1° Il tessuto adiposo rappresenta una varietà del tessuto connettivo, tutte le cellule adipose derivando dai fibroblasti.

2° I fibroblasti possono riempirsi di grasso avendo però assunto una disposizione lobulare molto prima dell'implezione, con modificazioni di forma delle cellule connettive stesse (formazione primaria del grasso).

3° I fibroblasti possono invece assumere una disposizione lobulare quando già il grasso comincia a penetrare in essi: in tal caso la forma dei fibroblasti si modifica per il sempre crescente ingresso di grasso in essi (formazione secondaria del grasso).

4° Nella formazione primaria le gocciole di grasso hanno scarsa tendenza a confluire, al contrario di quanto avviene pel grasso bianco. In molti animali questi caratteri morfologici del grasso di formazione primaria persistono per tutta la vita (grasso bruno).

AUERBACH confermò ed estese le ricerche di HAMMAR, sul grasso bruno. In seguito alcuni AA. annunziarono di aver osservato per lo più incidentalmente, ora negli animali ora nell'uomo, degli elementi ricchi di protoplasma simili a quelli descritti poco sopra (PASINI, VEREBELY, ANCEL e BOUIN, LÖWENTHAL). W. BERG (1910) fece delle ricerche sul grasso di feti umani, fermandosi tuttavia maggiormente sui dati topografici e macroscopici che sulle questioni istogenetiche: in complesso conferma le ricerche di HAMMAR.

Le nostre conoscenze sullo sviluppo del grasso non ebbero per lungo tempo svolgimento ulteriore, pur non essendo stata fatta ancora luce completa sulle medesime. Gli studi istologici si volsero piuttosto alla risoluzione delle questioni microchimiche dei grassi e del modo di penetrazione dei grassi nelle cellule. (CIACCIO, POLICARD). Nel 1915 PENDE, evidentemente non avendo presente le antiche osservazioni sull'esistenza di cumuli di grasso primario nella regione cervicale, ritenne che il reperto fosse del tutto nuovo e li interpretò come un tessuto a funzione endocrina per il quale propose il nome di «glandula cervicalis insularis». KOHN rilevò l'errore di

PENDE ed insistette sull'analogia fra grasso primario dell'uomo e grasso bruno.

Avevo già condotto a termine buona parte delle presenti ricerche quando comparve un esteso studio di F. WASSERMANN (1925) sullo sviluppo del tessuto adiposo. Secondo l'A. il tessuto adiposo ha tutto la stessa origine, deriverebbe cioè da quelli che egli chiama « organi primitivi del grasso »: essi sono degli ammassi cellulari tondeggianti, riccamente vascolarizzati, le cui cellule ovali, allungate, hanno dei prolungamenti che s'anastomizzano tra di loro. A colmare le lacune del sincizio vi sarebbero delle membrane plasmatiche fenestrate, in cui ci sono delle fibrille colorabili coi metodi all'argento colloidale. L'A. ricorda che già FLEMMING aveva descritto delle cellule del connettivo e delle cellule del sangue negli abbozzi di grasso e più tardi anche HAMMAR e SCHAFFER. Egli poi avrebbe visto con grande costanza negli organi primitivi delle cellule libere che a seconda dei casi interpretò come megalociti o mieloblasti o cellule plasmatiche. E questo reperto egli mette in rapporto con lo sviluppo degli organi primitivi; per ricerche fatte su animali e sull'uomo avrebbe visto che là dove si formano gli organi primitivi del grasso, vi è dapprima una proliferazione vasale per attività del mesenchima avventiziale: gli elementi istiocitari della parete vasale proliferano poi, onde si vede ben presto intorno alla rete vasale una quantità di cellule anastomizzate tra loro che riproducono il quadro dell'organo primitivo. Quindi l'organo adipogeno primitivo non si formerebbe dal tessuto fibroblastico che si vascolarizza e si carica di grasso, ma del tessuto avventiziale mesenchimale che, proliferando, darebbe origine a nuovi vasi e poi ad un sincizio mesenchimale con prodotti esocellulari, in cui si depone in un secondo tempo il grasso. L'organo adipogenico primitivo sarebbe perciò un organo reticolo-endoteliale; secondo W. esisterebbero, fra le cellule adipose in evoluzione, cellule del sangue di vario tipo che secondo l'A. sarebbero di origine istocitaria, il che si spiegherebbe facilmente data la molteplice potenzialità degli istiociti (focolai eterotopici di emopoiesi). In quanto al grasso di origine primaria (grasso bruno), secondo l'A., esso non sarebbe nè costante nè specifico; l'A. non annette in complesso molta importanza a questo tessuto, esso deriverebbe come il grasso secondario dalle cellule avventiziali.

MAX CLARA in un recentissimo breve lavoro (1927) aderisce in gran parte alle vedute di WASSERMANN.

È dunque dimostrato che negli animali esistono due tipi di grasso che dal loro colorito prendono nome di « grasso bianco » e « grasso bruno ». Benchè sull'origine prima dei due grassi non sia stata detta ancora l'ultima parola, è comunemente ammesso, specialmente dopo le estese ricerche di HAMMAR e di AUERBACH, che il grasso bianco derivi direttamente dai fibroblasti, mentre il grasso bruno originerebbe da abbozzi protoplasmatici, i quali probabilmente (HAMMAR) deriverebbero a loro volta dai fibroblasti. Le caratteristiche morfologiche e di sviluppo dei due grassi sono ben nette e costanti sì da ammettere l'esistenza di due tipi di grasso diversi. Ma essi avrebbero anche un diverso comportamento funzionale, il grasso bruno essendo più resistente del grasso bianco di fronte all'usura dell'inanizione: pare probabile che questo dipenda dalla natura chimica e dallo stato fisico-chimico dei grassi e lipoidi, ma difettano ricerche in proposito. Le masse di grasso bruno sono diversamente sviluppate nei vari animali: lo sono particolarmente nei roditori e negli ibernanti; negli ibernanti, poi, esse vanno soggette a metamorfosi cicliche, il grasso scomparendo verso la fine del periodo di ibernazione, riformandosi nell'estate (« ghiandola dell'ibernazione » degli A. tedeschi).

Nell'uomo, invece, le ricerche sono state assai più scarse e meno conclusive, specialmente per le difficoltà inerenti al materiale e per l'impossibilità di sperimentare. I primi AA. che studiarono il problema dello sviluppo del grasso (FLEMMING, TOLDT, KÖLLIKER, LÖWE e RANVIER....) trasportarono le loro nozioni e ipotesi sul grasso degli animali all'uomo con delle verifiche dirette insufficienti. Altri AA. di epoche successive (HAMMAR, BERG....) non studiarono sistematicamente e completamente la questione onde vennero a conclusioni non definitive. Essi ebbero l'impressione che nell'uomo non esista un vero grasso speciale analogo a quello descritto negli animali, ma che i reperti di un grasso simile al grasso bruno fossero dei reperti piuttosto casuali, incostanti, di poca entità quantitativa e di scarso interesse biologico. Così pure pensa F. WASSERMANN che studiò estesamente lo sviluppo del grasso, tuttavia fermandosi specialmente allo studio dell'origine prima del tessuto stesso.

SCOPO E PIANO DELLE RICERCHE.

Io mi sono proposto di portare un contributo alla conoscenza dello sviluppo del tessuto adiposo nell'uomo, tessuto adiposo vero e proprio e non le cosidette cellule lipoidee di Ciaccio.

A questo scopo ho studiato sistematicamente i caratteri istologici del tessuto adipogeno e adiposo nel suo sviluppo in feti e neonati in varie età e nelle più varie regioni del corpo. Mi sono venuto convincendo, attraverso i primi risultati ottenuti, in parte confermanti in parte contrastanti quelli degli AA. precedenti, ma interessanti per la loro costanza, che la questione per essere compresa bene, deve essere studiata sotto vari aspetti: di cui alcuni quali lo studio del tessuto adipogeno nei primissimi stadi della vita fetale, lo studio isto-chimico e chimico dei vari grassi e lo studio completo dei processi d'atrofia, ho per ora appena toccati, ma mi propongo di studiare in seguito. Ho per ora di tali argomenti particolarmente studiato le questioni che hanno attinenza diretta con ciò che rappresenta il nucleo dello studio attuale cioè IL FONDAMENTO ISTOLOGICO DELLO SVILUPPO DEL TESSUTO ADIPOSO.

LO SVILUPPO DEL GRASSO NEL FETO.

Il materiale di studio mi fu almeno in parte cortesemente favorito dall'Istituto della Maternità di Torino. Esso venne prelevato in gran parte direttamente dal feto 12-36 ore dopo la morte e da feti freschissimi appartenenti alla collezione dell'Istituto anatomico di Torino, conservati in formalina 10 %.

Il materiale, conservato in formolo 10 %, fu in parte fissato in Zenker-formolo e poi sottoposto all'inclusione in paraffina e alla colorazione con ematossilina-eosina ovvero col Mallory (osservo che il Mallory si è mostrato particolarmente adatto per il tessuto grasso in via di sviluppo); in parte fissato in liq. di Flemming, colorato colla saffranina; in parte poi fu fissato in bicromato-formolo e trattato col Sudan secondo il metodo Ciaccio.

I feti da me esaminati sono complessivamente *sedici* aventi i seguenti caratteri:

Feti 4-5 mesi (n. 3) 14-18 cm. Buone condizioni. — Due aborti ed 1 gravidanza tubarica. Peso medio = 500 gr.

Feti 5-6 mesi (n. 3) 20 cm. Due in buone condizioni, uno fortemente deperito. Aborti. Peso medio = 800 gr.

Feti 7 mesi (n. 6) 20-25 cm. Quattro in buone condizioni generali. Peso medio = 1500 gr. Due deperiti. Peso medio = 100 gr.

Feti 8-9 mesi (n. 4) 30-35 cm. Tre in ottime condizioni generali. Peso medio = 2-4 Kgr. Uno deperito. Peso = 1500 gr.

Prima di esporre i risultati premetto che le ricerche compiute sui primissimi stadi dello sviluppo del tessuto adiposo non sono ancora definitive.

Nei feti al 4° mese non ho riscontrato, neppure colla osmizzazione protratta a lungo, traccie di tessuto adiposo o di strutture che potessero mettersi in rapporto colla sua genesi; verso il quinto mese, invece, ho trovato che lo sviluppo del tessuto adiposo è iniziato in tutto il corpo. Nel connettivo sottocutaneo (cute faccia laterale della coscia), nel cavo ascellare, nel cavo ischio-rettale, nel connettivo dell'orbita, nel grasso che circonda la mammella, compaiono, a questa epoca, nel citoplasma delle cellule connettive, disposte in modo da formare delle zone lobulari tondeggianti riccamente vascolarizzate, le prime gocciole di grasso che tendono tosto a confluire in un'unica goccia, che nei mesi successivi cresce respingendo plasma e nucleo alla periferia (formazione secondaria del grasso, secondo HAMMAR) (v. fig. n. 1).

Nel tessuto perirenale, nel corpo adiposo del Bichat, nel tessuto perifaringeo, ho riscontrato dei gruppi di cellule, i quali per la loro disposizione e per i caratteri strutturali corrispondono esattamente agli abbozzi specifici di Toldt (formazione primaria del grasso, secondo HAMMAR); debbo però aggiungere che essi non hanno in tutte le regioni suddette identici caratteri. Questi abbozzi, che compaiono precisamente verso il quinto mese di vita endo-uterina, assumono una particolare importanza nell'ambito perirenale, perchè rappresentano il tessuto d'origine della capsula adiposa del rene. Questo tessuto già macroscopicamente si rivela di colorito rosso-bruno, più o meno intenso a seconda del suo grado di evoluzione; in corrispondenza della faringe si presenta con l'aspetto di teste

di spillo applicate specialmente contro la parte superiore della parete laterale e posteriore della faringe stessa (vi sono in questa disposizione probabilmente delle variazioni individuali). Nella bolla di Bicbat, poi, accanto ad una porzione di tessuto con i caratteri descritti, ve n'è un'altra coi caratteri del tessuto adiposo dei pannicoli. La differenza macroscopica delle due porzioni della bolla di Bichat ha una corrispondenza in una diversità istologica.

Questi abbozzi sono costituiti da lobuli, irregolari per forma e per grandezza, circondati da connettivo, formati da cellule rotonde o poligonali, con grande nucleo centrale o leggermente eccentrico, con citoplasma abbondante, il quale coi comuni metodi appare finemente granuloso, e di solito non contiene grasso. Però in singoli elementi di questi abbozzi, anche se molto precoci, sono visibili minute goccioline non confluenti.

Dentro i lobuli, che non hanno molti sepimenti connettivi, vi è una fittissima rete vascolare, molto più fitta di quanto ho riscontrato negli abbozzi di grasso secondario: sono capillari a maglie strette, con parete endoteliale applicata direttamente alle cellule, che si intrecciano in ogni senso, quasi isolando, per il loro grande numero, cellula da cellula. I capillari derivano da tronchi vasali più cospicui che si possono trovare già in seno ai lobuli e che si riscontrano sempre numerosi nel connettivo perilobulare, dove si rinvengono sempre dei tronchi vasali relativamente assai grandi e numerosi (v. fig. 2).

È questa ricca vascolarizzazione accoppiata ai caratteri morfologici delle cellule, che ha suggerito il paragone del tessuto con una ghiandola. Aggiungo che nelle tonache dello scroto, nella regione sopraclaveare, nello spazio interscapolare non mi fu dato di travare traccia di tali abbozzi: metto in rilievo ciò perchè altri autori (KÖLLIKER, HAMMAR....) hanno descritto queste zone come sedi di abbozzi specifici.

In alcuni feti al 7° mese, in altri verso l'8°, comincia la comparsa di gocciole nel citoplasma degli elementi descritti: l'epoca di comparsa di grasso negli abbozzi primari (o specifici) è posteriore a quella della comparsa di grasso in quelli secondari.

Quanto tempo l'abbozzo protoplasmatico resta tale? La questione si intreccia con quella della origine prima di tali abbozzi che io non ho potuto ancora accertare. La comparsa del grasso

nell'abbozzo specifico avviene anche con modalità diverse che nei fibroblasti: negli abbozzi di grasso di formazione secondaria si verifica la comparsa di goccioline che hanno tendenza a confluire, onde si forma precocemente una grossa goccia. Negli abbozzi specifici, invece, le goccioline di grasso, che compaiono più tardi, non hanno tendenza a confluire, onde si hanno ben presto delle cellule ripiene di goccioline e con nucleo centrale o leggermente eccentrico (v. figg. 3 e 4). Da cosa dipenda ciò, se dalla natura chimica dei grassi o dal loro modo di penetrazione o da una particolare struttura, non potrei dire: le ricerche isto-chimiche che ho intraprese mi hanno per ora dato scarsi risultati.

Finalmente, verso la nascita, le goccioline confluiscono in una goccia unica: i numerosissimi capillari che già si erano ridotti di numero, parallelamente al divenire del grasso nelle cellule più abbondante, diminuiscono ancora di più e così si arriva ad un quadro istologico identico a quello del grasso ordinario. Come ho già accennato, in corrispondenza della bolla di Bichat il quadro istologico è più complesso; infatti accanto ad una zona costituita da elementi protoplasmatici coi caratteri delle cellule di grasso primario, cioè elementi grandi rotondeggianti con citoplasma granuloso e con una grandissima quantità di capillari interposti, ve n'è un'altra coi caratteri del grasso secondario, cioè fibroblasti che, assumendo in loro seno del grasso, cambiano rapidamente di forma. Osservo che non vi è una netta separazione di questi diversi tipi di elementi, per cui è facile osservare degli zaffi di elementi del primo tipo penetranti tra gli altri elementi del secondo tipo e viceversa. Per questa ragione, per la diversa epoca e per le diverse modalità di comparsa del grasso nelle cellule dei vari abbozzi, il quadro istologico della bolla adiposa della guancia viene ad essere complesso: verso il 6°-7° mese di vita endo-uterina è facile in essa osservare delle cellule completamente protoplasmatiche con citoplasma fittamente granulare e nucleo centrale riunite in piccoli ammassi irregolari per forma e grandezza, riccamente vascolarizzati, sparsi qua e là per il campo microscopico: alcune di queste cellule presentano già nel loro interno delle minute gocciole di grasso che non hanno tendenza a confluire. Accanto e in mezzo a tali aggruppamenti cellulari, coi caratteri del grasso primario parzialmente in via d'evoluzione, vi sono delle cellule rotonde e grandi presentanti nel loro citoplasma, ridotto ad un sottile anello periferico contenente il

nucleo, un grande vacuolo che sta ad indicare, data la tecnica istologica comune adottata, la presenza di una goccia grande ed unica di grasso: qua e là è dato di vedere degli elementi ovoidali o affusati con qualche piccolo vacuolo. Tutti questi elementi, i quali sono meno riccamente vascolarizzati dei precedenti, stanno ad indicare delle cellule di grasso secondario in via di evoluzione.

Fino a questi ultimi tempi si è ammesso che il tessuto adiposo ordinario derivi dai fibroblasti in seno ai quali compare il grasso: in quanto al grasso di formazione primaria le opinioni sono discordi e questa incertezza dipende principalmente dalla conoscenza molto incompleta dell'argomento. Difatti chi ha emesso una decisa teoria in proposito fu HAMMAR dopo ricerche sugli animali in cui il grasso bruno è più abbondante; naturalmente l'ipotesi di Hammar ha valore solamente alla condizione che il grasso bruno degli animali e il grasso di prima formazione dell'uomo siano equivalenti, il che, come dirò più oltre, ritengo per molteplici argomenti sicuramente dimostrato. L'HAMMAR dice che tali cellule derivano dai comuni fibroblasti attraverso un aumento del citoplasma che modifica di conseguenza la forma che da allungata diventa sferica. Oggi lo studio del WASSERMANN riapre la questione in quanto afferma la derivazione del grasso bianco e bruno da elementi reticolo-endoteliali, attraverso a varie fasi di sviluppo.

Io non ho finora eseguito ricerche colla colorazione vitale, le sole che possono risolvere in modo decisivo l'attendibilità dell'ipotesi di WASSERMANN. Perciò non sono in grado di pronunciarmi in merito.

Ho riferito che il citoplasma delle cellule degli abbozzi specifici si presenta nelle comuni preparazioni istologiche fittamente granuloso. Io suppongo che questi granuli siano mitocondri, pur non avendone ancora l'assoluta certezza in quanto per tali preparati occorrerebbe fissare del tessuto freschissimo e questo non era il caso per il mio materiale. Comunque questi granuli non danno nè le reazioni del grasso nè dei lipoidi: essi infatti resistono ai solventi anche senza trattamento con sali di cromo e non si colorano col Sudan. Quindi questi granuli, ammesso che siano mitocondri, non contengono nè grasso nè lipoidi colorabili con metodi microchimici. Rimane adunque ben stabilito che negli abbozzi primari vi è una fase nella quale le cellule voluminose ricche di citoplasma non

contengono traccia di grasso nè di lipoidi svelabili con metodi microchimici (1).

Altro dato morfologico importante è la teca della cellula adiposa, che ben si sa essere presente nel grasso ordinario sviluppato ed essere costituita da un velo di citoplasma e da uno strato di connettivo reticolato, il quale si colora bene coi metodi di colorazione del connettivo. Io, specialmente nel tessuto adiposo dei neonati, sono riuscito a metterla bene in evidenza, apparendomi essa come un anello sottile colorato in azzurro col metodo Mallory, che circonda totalmente la cellula, alle volte ancora del tutto protoplasmatica, addossandosi direttamente al citoplasma.

Ritengo quindi che esista una doppia origine del grasso nel feto umano, da un lato probabilmente dai fibroblasti del tessuto connettivo, dall'altro da elementi speciali con caratteri morfologici, topografici, ben netti. Il tessuto merita tutta l'attenzione per la costante regolarità della sua comparsa e delle sedi di comparsa e per l'abbondanza notevole con cui è distribuito nel feto. Qualunque sia la sua origine prima, esso rappresenta per un certo tempo un tessuto con caratteri morfologici specifici e la sua trasformazione in tessuto adiposo comune avviene con delle modalità e in epoche definite e diverse da quelle che caratterizzano l'evolversi del tessuto adiposo ordinario.

I REPERTI NEL NEONATO E NEL BAMBINO.

IL GRASSO ATROFICO DELL'ADULTO.

Il trattamento istologico fu identico a quello usato per il materiale fetale. In complesso ho esaminato il grasso delle varie regioni di 15 individui con i seguenti caratteri:

1° *Neonato di 10 giorni* — Buone condizioni generali: pannicolo adiposo abbondante. Peso 4 Kg.

2° *Neonato 10 giorni* — Buone condizioni generali: pannicolo adiposo abbondante. Peso Kg. 5.

---

(1) E questo fatto ha un particolare interesse per l'importanza che alcuni Autori hanno voluto attribuire ai mitocondri nei processi di fissazione del grasso nelle cellule adipose. (Policard, Tritchkowitsch, Dubreuil,).

3° *Neonato 13 giorni* — In stato di profondo deperimento: pannicolo adiposo assai scarso. Peso Kg. 2,5.

4° *Neonato 13 giorni* — Buone condizioni generali: pannicolo adiposo abbondante ben conservato. Peso Kg. 3,5.

5° *Neonato 14 giorni* — Buone condizioni generali: pannicolo adiposo abbondante. Peso Kg. 4.

6° *Neonato 17 giorni* — In stato di profondo deperimento: pannicolo adiposo estremamente ridotto. Peso Kg. 2.

7° *Neonato 20 giorni* — Buone condizioni generali: pannicolo adiposo abbondante.

8° *Neonato 20 giorni* — Piuttosto deperito e adipe scarso. Peso Kg. 4.

9° *Neonato 23 giorni* — Notevolmente deperito: adipe scarsissimo. Peso K. 3.

10° *Neonato 1 mese* — Notevolmente deperito: adipe scarsissimo. Peso Kg. 3.

11° *Neonato 1 mese* — Buone condizioni generali: adipe abbondante. Peso Kg. 6.

12° *Bambino 6 mesi* — Piuttosto deperito: adipe scarso.

13° *Bambino 11 mesi* — Buone condizioni generali: adipe ben conservato. Peso Kg. 7.

14° *Bambino 2 anni* — Buone condizioni generali: adipe ben conservato.

15° *Bambino 4 anni* — Forte dimagrimento: adipe scarso.

Negli individui cachettici le mie ricerche si sono volte specialmente allo studio istologico del grasso perirenale e sottocutaneo, in quanto dalle ricerche sullo sviluppo del grasso, mi constava essere queste le due sedi più tipiche di formazione delle due specie di grasso. In totale ho esaminato sette individui adulti o quasi coi seguenti caratteri:

1° *Ragazza 15 anni* — Cachessia per etisia polmonare. Dimagramento estremo. (Sanat. S. Luigi).

2° *Donna 30 anni* — Id. id.

3° *Uomo 68 anni* — Cachessia da cancro allo stomaco. (Istituto Anat. Pat.).

4° *Uomo 70 anni* — Cachessia da uremia cronica. (Istituto Anat. Pat.).

5° *Ragazzo 15 anni* — Cachessia da etisia polmonare. (Sanatorio S. Luigi).

6° *Uomo 60 anni* — Cachessia da cancro del retto. (Istituto Anat. Pat.).

7° *Uomo 56 anni* — Cachessia da cancro del pancreas. (Istituto Anat. Pat.).

Nel neonato di 1 mese (n. 10) e di 23 giorni (n. 9) che si presentavano particolarmente deperiti ho riscontrato intorno al rene la presenza di un tessuto perfettamente identico nei caratteri morfologici a quello perirenale fetale: ammassi, cioè, lobulari di cellule ovalari con nucleo centrale, e con citoplasma abbondante e granuloso, qua e là qualche gocciolina di grasso, inoltre una fittissima rete vasale. Invece nel tessuto sottocutaneo non ho riscontrato di speciale che una scarsità relativa del pannicolo adiposo con una relativa abbondanza del connettivo.

Nel neonato di 13 giorni (n. 3) e in quello di 17 giorni (n. 6) che erano pure assai deperiti, intorno al rene, ho riscontrato la presenza di lobi di grasso perfettamente sviluppati accanto a lobi costituiti da cellule con citoplasma contenente un gran numero di goccioline di grasso e a lobi con elementi aventi gli stessi caratteri di quelli descritti nel feto di 5 mesi. In un preparato ho visto in uno stesso lobo la presenza di elementi a vario stadio di sviluppo: in questo caso potei mettere bene in evidenza la membranella pericellulare (v. fig. 5).

Nel bambino di 6 mesi (n. 12) e nel bambino di 4 anni (n. 15) nel tessuto perirenale ho riscontrato la presenza di lobi con cellule molto vacuolizzate, contenenti cioè una grande quantità di gocciole adipose distinte.

Negli altri nove bambini in condizioni generali buone, con pannicolo adiposo normale, ho sempre trovato sia nel tessuto perirenale sia nel tessuto sottocutaneo come nelle altre sedi delle cellule adipose perfettamente sviluppate.

Questi fatti permettono di affermare che esiste un rapporto tra stato generale e di nutrizione dell'individuo e struttura istologica dell'adipe almeno di certe regioni: nei soggetti piuttosto magri, infatti, ho riscontrato nel grasso perirenale la struttura fetale.

Già osservai che verso il 9° mese di vita endo-uterina il tessuto adiposo è nettamente sviluppato o, per lo meno, gli abbozzi protoplasmatici sono totalmente trasformati: ma in alcuni casi notai la presenza di tali abbozzi più o meno in via di trasformazione anche poco prima della nascita. Così dopo la nascita, mentre di norma gli abbozzi sono completamente trasformati, in alcuni individui che sono piuttosto magri e deperiti, vi si possono ritrovare più o meno in via di trasformazione. Le spiegazioni di tale fatto sono evidentemente due: o si tratta della persistenza degli abbozzi fetali o si tratta di una forma d'atrofia del grasso stesso. Ben poco si sa dei processi patologici e, in particolare, dei processi d'atrofia che colpiscono il feto: siccome, però, ho visto che il grasso perirenale atrofico dell'adulto può riacquistare i caratteri del grasso fetale, mi pare probabile che tali reperti nei neonati e nei bambini deperiti stiano in rapporto con processi di atrofia.

Ho infine fatto alcune ricerche sul grasso atrofico dell'adulto con lo scopo di vedere se esistesse una differenza nei processi di atrofia tra i due tipi di grasso altrettanto netta che nello sviluppo. Orbene in 3 casi sui 7 esaminati e precisamente in 3 cachettici per tubercolosi polmonare (n. 1, donna 15 a.; n. 2, donna 30 a.; n. 3, giovane 15 a.) ho riscontrato intorno al rene la presenza di un tessuto avente tutte le caratteristiche morfologiche macro e microscopiche del tessuto adiposo primario e specifico del feto. Già all'esame macroscopico si osservava intorno al rene uno strato piuttosto sottile di tessuto di colore rosso-bruno intenso, lobulato, con striature rosse, indicanti i grossi tronchi vasali: il tessuto risaltava nettamente di fronte al restante tessuto adiposo sia sottocutaneo che sottosieroso di colorito giallo chiaro.

All'esame microscopico si osservano degli ammassi irregolari di cellule rotonde, ovoidali o poligonali, con nucleo centrale o leggermente eccentrico, con citoplasma fittamente granuloso, alcune delle quali presentano nel loro interno delle goccioline di grasso: e sopra tutto un gran numero di capillari derivanti da grossi tronchi situati nel connettivo perilobulare (v. fig. 6). Questo tessuto già per i caratteri macroscopici, poi per la forma delle cellule e del nucleo, per la posizione del nucleo, per la struttura granulosa del citoplasma, per il contenuto di goccioline di grasso, per l'enorme numero di vasi, si presenta nettamente simile, anzi identico, agli abbozzi specifici protoplasmatici da me descritti nel feto umano di 5 mesi.

Negli stessi individui ho esaminato il tessuto adiposo sottocutaneo, il quale, oltre ai caratteri macroscopici nettamente distinti, ha una struttura totalmente diversa : colpisce anzitutto la notevole riduzione dell'adipe di fronte al connettivo sottocutaneo ; si vede poi che i lobi adiposi sono costituiti, almeno in parte, non già dalle vescicole adipose grandi e rotonde del tessuto grasso normale dell'adulto, ma da elementi ovoidali, che tendono a diventare affusati, o che lo sono di già e specialmente alla periferia dei lobuli dove è dato di vedere vari stadi di trasformazione di elementi adiposi in fibroblasti. Le cellule adipose in via di atrofia perdono a poco a poco il grasso che contengono, onde la gocciola adiposa diminuisce di volume e lo spazio compreso tra la teca e il grasso viene occupato da un citoplasma rarefatto ialino, mentre il nucleo si fa più evidente e la cellula tende a farsi ovoidale, affusata e poi allungata. (v. fig. 7).

Negli altri quattro casi nel tessuto perirenale non ho trovato i tipici abbozzi, ma un quadro istologico diverso da quello che trovai nel tessuto sottocutaneo degli stessi soggetti. Mentre nel tessuto sottocutaneo riscontrai un tipo di atrofia simile a quello descritto poco sopra, nel tessuto perirenale vidi dei blocchi di cellule rotonde o semilunari, piuttosto piccole, con nucleo centrale, e occupate da una sostanza ialina, translucida, acidofila ; queste cellule, di cui alcune dimostrano di contenere ancora del grasso, sono distaccate le une dall'altre, hanno una netta teca connettiva e hanno una vascolarizzazione non molto ricca. Si è certamente di fronte a quella atrofia che è stata descritta col nome di « atrofia sierosa » perchè elementi aventi le sopra dette caratteristiche morfologiche contengono nel loro interno una sostanza sierosa, costituita da proteine e da mucina.

È un fatto ormai assodato che il tessuto adiposo possa nei processi di atrofia trasformarsi in fibroblasti simili a quelli del tessuto connettivo. Già KÖLLIKER (1863) aveva descritto tre tipi di atrofia :

1° *l'atrofia semplice* (einfache Atrophie) per cui si ha il ritorno delle cellule adipose a fibroblasti ;

2° *l'atrofia sierosa* (serumhaltige Atrophie) in cui la cellula adiposa diventa un elemento più piccolo, rotondo o semilunare, riempito di una sostanza ialina, translucida, il nucleo tornando al centro ;

3° *l'atrofia con proliferazione* (Wucher Atrophie) per cui, entro alla vescicola adiposa, il grasso si riduce progressivamente e contemporaneamente si ha la moltiplicazione del nucleo, che s'è spostato verso il centro e il formarsi di una specie di nido contenente un gran numero di nuclei circondati da scarso citoplasma entro la parete della vescicola adiposa primitiva, che in un secondo tempo si rompe per dare esito alle piccole cellule figlie.

Il primo tipo di atrofia sarebbe, secondo l'A., di gran lunga il più frequente; l'ultimo si verificherebbe specialmente quando l'atrofia s'accompagna a fatti infiammatori. Le osservazioni del Kölliker furono poi confermate, sia pure con variazioni ed ampliazioni, da moltissimi altri AA. (v. FREY, KRAUS, CZAIEWICZ, LÖWY, BIZZOZZERO....) i cui importanti studi qui non ricordo, dato che non hanno diretta attinenza colle ricerche presenti. Ricordo solo che il FLEMMING (1871) sostenne, invece, che nei processi di atrofia si ritorna costantemente al fibroblasta e che l'atrofia sierosa non rappresenta che uno stadio di passaggio. Il divario fra KÖLLIKER e FLEMMING si riannoda evidentemente al contrasto netto tra i due autori sulla genesi del tessuto adiposo.

Ultimamente WASSERMANN (1925), occupandosi ampiamente dell'argomento, riallacciando i fatti dell'atrofia a quelli istogenetici, sostiene che nell'atrofia il tessuto adiposo ridiventa tessuto mesenchimale, ridiventa cioè un ammasso di cellule istiocitarie anastomizzate, con la ricomparsa di prodotti esoplasmatici; però, secondo l'A., tale ricomparsa sarebbe completa e evidente se gli individui morti in stato di deperimento sono giovani, mentre, in caso contrario, si arriverebbe alle cellule sierose. In quanto a quello che egli chiama grasso bruno dell'uomo, mentre la sua origine sarebbe identica a quella dell'altro grasso, nell'atrofia esso si trasformerebbe in un tessuto a caratteri particolari, con elementi cellulari che assomigliano un po' agli elementi fetali, ma specialmente ad elementi linfatici e tale grasso che, secondo l'A, già si svilupperebbe in rapporto con le linfoghiandole, diventerebbe un tessuto simile a quello linfatico.

Io, per ora, mi limito ad osservare che non mi è occorso di vedere nel grasso atrofico di adulto del tessuto sinciziale simile a quello descritto dal W., mentre ho visto il ritorno ai fibroblasti: in quanto al grasso bruno mi pare di aver dimostrato che esso ridiventa tessuto identico a quello fetale; nei casi in cui questo non si è verificato (forse perchè l'atrofia non era ancora molto avanzata), vidi, in luogo degli abbozzi primitivi, del grasso in atrofia sierosa.

INTERPRETAZIONE E CONCLUSIONI.

Dagli studi sistematici fatti su circa 40 soggetti credo di poter concludere:

Nel feto umano, verso il quinto mese di vita endouterina, si può facilmente osservare la comparsa di un tessuto adipogeno costituito da masse lobulari di elementi poliedrici o rotondi, con citoplasma abbondante e granuloso, assai riccamente vascolarizzati; questo tessuto che ad occhio nudo appare di colorito rosso-bruno lo si ritrova con grande costanza solo che lo si cerchi *in sedi speciali*.

Pur non escludendo in modo assoluto che lo si possa trovare anche altrove, posso accertare che si rinviene costantemente nel *tessuto perirenale*, dove rappresenta l'abbozzo d'origine della capsula adiposa del rene, *nel tessuto perinfaringeo* e nel *corpo adiposo del Bichat*; in quest'ultima regione è frammisto a grasso di formazione secondaria e fra l'uno e l'altro vi sono forme di passaggio. Tengo a mettere in evidenza due fatti: 1° *La assoluta costanza* della comparsa di quest'abbozzi; 2° *la grande loro massa* per cui essi non devon considerarsi reperti casuali destituiti di ogni valore biologico.

Il destino di questi abbozzi specifici è di trasformarsi in tessuto morfologicamente identico a quello dei pannicoli. Però l'epoca in cui questa trasformazione avviene non è costante, potendo persistere in fase più o meno avanzata di sviluppo, fino alla nascita e forse anche dopo: credo che ciò sia in rapporto con un'attività dei processi trofici dell'organismo più o meno intensa. Le modalità poi della trasformazione hanno il loro lato caratteristico; cioè il deporsi del grasso avviene sotto forma di tante goccioline assai minute, restando il nucleo al centro, che confluiscono tra di loro solo quando la cellula ne è totalmente gremita.

Nel tessuto sottocutaneo, nel cavo ascellare, nel cavo ischiorettale, nel grasso dell'orbita, nella mammella, nella parete scrotale, il tessuto adiposo non ha un'origine specifica; per quanto ho potuto osservare, esso deriva dai fibroblasti del connettivo riccamente vascolarizzato, col processo ben noto della formazione nel citoplasma di alcune gocciole di grasso, che tosto confluiscono in una goccia unica, la quale sposta alla periferia il citoplasma e il nucleo e modifica così la forma degli elementi, i quali da allungati ed

affusati diventano rotondi. Questo processo di sviluppo dell'adipe corrisponde a quello che si verifica nell'adulto nell'ingrassamento.

L'origine prima degli abbozi specifici e di quelli d'origine del grasso ordinario non l'ho ancora potuto studiare. Credo ad ogni modo che, se anche si dimostrasse con sicurezza ciò che sostiene il WASSERMANN, dell'origine, cioè, comune di tali tessuti dagli istiociti avventiziali embrionali, ciò non infirmerebbe il fatto che lo studio istologico dell'istogenesi e dell'atrofia del grasso nell'uomo ha dimostrato, cioè l'esistenza di due tipi di grasso diverso.

Nel tessuto perirenale di individui adulti morti in stato di spiccato dimagrimento in seguito a cachessia tubercolare ho riscontrato la presenza di un tessuto che ha gli stessi caratteri del tessuto specifico adipogeno del feto: ciò significa che l'adipe perirenale, il quale rappresenta la massa adiposa la più voluminosa che ha nella sua totalità origine specifica, può ritornare nell'atrofia allo stato di abbozzo fetale. Questo ritorno alla forma fetale, oltre ad avere un valore biologico assoluto, dà maggior valore al concetto della specificità di tale grasso, significando che, nonostante la perdita dei caratteri morfologici specifici all'epoca della nascita, per l'ingresso nella cellula di grande quantità di grassi, esso ha ciononostante conservato la potenzialità di riacquistare, colla perdita del grasso, i caratteri primitivi. Ciò contribuisce notevolmente a rafforzare l'idea della stabilità dei caratteri, della specificità di tale tessuto.

Da un punto di vista generale, di fronte, cioè, al problema dell'atrofia del tessuto adiposo nell'uomo, negli stati cachettici, dalle poche osservazioni fatte mi pare di poter concludere che il processo dell'atrofia è strettamente legato al processo dello sviluppo del tessuto adiposo: in quelle sedi dove il grasso si sviluppa dai fibroblasti, le cellule adipose riacquistano in stati di denutrizione avanzata i caratteri di fibroblasti tipici; nelle sedi, invece, dove il grasso ha un'origine specifica, è dato di vedere ora i quadri dell'abbozzo specifico fetale, ora i quadri dell'atrofia sierosa. Se queste due forme rappresentano gli stadi successivi di uno stesso processo ovvero due fatti fondamentalmente diversi non mi è dato per ora di rispondere.

Se ora paragono il grasso specifico dell'uomo con il grasso bruno degli animali, dalle mie ricerche emerge che il grasso bruno ha struttura e aspetto macroscopico molto simile a quello degli abbozzi di grasso fetale dell'uomo; il primo rappresenta molto pro-

babilmente un tessuto, il quale, in rapporto a necessità funzionali particolari, ha conservato i caratteri fetali. Ed il fatto da me illustrato che le masse di tessuto adiposo nell'uomo di origine primaria negli stati di denutrizione inoltrata riacquistano i caratteri fetali, convalida la supposizione, che grasso primario dell'uomo e grasso bruno dei roditori siano dell'identica natura nonostante la metamorfosi adiposa; le cellule conservano proprietà peculiari per cui esse sono in grado di ridiventare cellule ricche di protoplasma come erano in origine; sappiamo infatti che la così detta ghiandola dell'ibernazione è suscettibile di metamorfosi cicliche. Negli animali le cellule di questo grasso continuano ad avere il citoplasma gremito di piccole goccioline per tutta la vita, nell'uomo, alla nascita, le goccioline confluiscono e ogni carattere morfologico specifico scompare. Ma questo non significa perdita di ogni specificità, tanto è vero che nei processi d'atrofia, anche a enormi distanze di tempo, tale grasso può riprendere gli antichi caratteri. D'altra parte se si pensa che negli animali ipernutriti si può far perdere questi elementi morfologici specifici (HAMMAR), si capisce che questo non sia un carattere fondamentale del tessuto.

La quantità e l'evoluzione di questo tessuto è diverso nei vari animali: se si pensa alle molteplici funzioni del tessuto adiposo, non deve meravigliare che nell'uomo tali elementi alla nascita si riempiano totalmente di grasso: le cause di questo diverso comportamento sono probabilmente da ricercarsi nelle diverse necessità funzionali dei vari tipi animali, necessità a cui il grasso si adatta con particolare facilità (come ad es. la variazione del punto di fusione dei grassi negli animali di climi diversi).

Vi è ancora un elemento da studiare, ciò che sto facendo: l'analisi chimica dei grassi e lipoidi delle varie sedi del corpo dell'uomo e degli animali: una persistente differenza qualitativa chimica porterebbe certo un elemento nuovo, importante, in favore della diversità e specificità dei tessuti adiposi.

SPIEGAZIONE DELLE TAV. IV-VII.

Fig. 1. — *Abbozzo di grasso di formazione secondaria nel tessuto sottocutaneo di un feto umano al quinto mese.*

Ammasso lobulare di fibroblasti, riccamente vascolarizzato: molti fibroblasti contengono nel loro citoplasma delle goccioline di grasso che

tendono a confluire in un'unica goccia: però nella loro grande maggioranza sono già totalmente riempiti e deformati dalla grossa gocciola di grasso (Fissazione in Flemming, saffranina. Ingrandim. 250 diametri).

Fig. 2. — *Abbozzo di grasso di formazione primaria nel tessuto perirenale di un feto umano al quinto mese.*

Ammasso di cellule rotonde o poligonali, con nucleo centrale o leggermente eccentrico, con citoplasma granuloso abbondante: alcune presentano nel citoplasma delle minute goccioline non confluenti. Osservasi la ricchissima rete vascolare formata principalmente da capillari che si intrecciano in ogni senso quasi isolando, per il loro grande numero, cellula da cellula (Metodo Mallory. Ingrandim. 300 diametri).

Fig. 3. — *Abbozzo di grasso di formazione primaria nel tessuto perirenale di un feto umano all'ottavo mese.*

Ammasso di cellule tondeggianti, con nucleo centrale: il citoplasma è gremito di piccole gocciole che non hanno tendenza a confluire: alcune cellule sono già trasformate in vescicole adipose: i capillari sono piuttosto scarsi (Metodo Mallory. Ingrandim. 300 diametri).

Fig. 4. — *Abbozzo di grasso di formazione primaria nel tessuto perirenale di un feto umano al settimo mese.*

Ammasso di cellule tondeggianti, con nucleo centrale: molte hanno aspetto protoplasmatico, altre presentano nel citoplasma molte piccole goccioline di grasso; altre, poi, presentano nel loro interno una grossa gocciola di grasso (Fissazione in Flemming, saffranina. Ingrandim. 300 diametri).

Fig. 5. — *Tessuto adiposo perirenale di un neonato umano deperito, di dicias- sette giorni.*

Ammasso di cellule tondeggianti con nucleo centrale e citoplasma finemente granuloso: alcune presentano nel loro interno delle minute gocciole di grasso che furono disciolte. Vi è una ricchissima vascolarizzazione e sono ben visibili i sepimenti di connettivo che delimitano le singole cellule (Metodo Mallory. Ingrandim. 350 diametri).

Fig. 6. — *Tessuto adiposo perirenale atrofico di una donna di trenta anni, cachettica.*

Ammasso di cellule tondeggianti con nucleo centrale e citoplasma finemente granuloso: alcune presentano nel loro interno delle gocciole di grasso le quali furono disciolte. È ben netta la enorme vascolarizzazione (Fissazione in Flemming, saffranina. Ingrandim. 350 diametri).

Fig. 7. — *Tessuto adiposo sottocutaneo atrofico di una donna di trenta anni, cachettica.*

Lobo adiposo costituito non già da vescicole adipose grandi e rotonde, ma da elementi ovoidali, che tendono a diventare affusati o che già lo sono: alla periferia è dato di vedere vari stadi di trasformazione di elementi adiposi in elementi connettivi (Metodo Mallory. Ingrandim. 300 diametri).

BIBLIOGRAFIA.

Kölliker, A. (1850): Mikroskopische Anatomie, Bd. II. Leipzig. — **Virchow, R.** (1858): Die Cellular pathologie. Berlino. — **Id.** (1863): Die krankhaften Geschwülste, Bd. I. — **Czajewicz, Z.** (1866): Mikroskopische Untersuchungen über die Textur, Entw. usw. des Fettgewebes (Arch. f. Anat. und Phys.). — **Flemming, W.** (1871): Ueber die Bildung und Rückbildung der Fettzellen in Bindegewebe (Arch. f. Mikr., Bd. III). — **Id.** (1871): Ueber Veränderungen der Fettzellen bei Atrophie und Entzündung (Virchow's Arch., Bd. LII). — **Id.** (1871): Weitere Mittheilungen zur Physiol. der Fettzellen (Arch. f. mikr. Anat., Bd. III). — **Klein, C.** (1874): The Anatomy of the lymphatic system. London. — **Waldeyer, W.** (1875): Ueber Bindegewebszellen (Arch. f. Mikr. Anat., Bd. XI). — **Ranvier** (1875): Traité tecnique d'histologie. — **Flemming, W.** (1876): Beobachtungen über Fettgewebe (Arch. f. Mikr. Anat.). — **Toldt** (1877): Lehrbuch der Gewebelehre. — **Id.** (1877): Beiträge zur Histologie und Physiologie des Fettgewebes (Sitzungbericht der Wiener Acad., Bd. 62). — **Löwe** (1878): Zur Kenntniss des Bindegewebes (Arch. f. Anat. u. Phys.). — **Reinecke, H.** (1878): Untersuchungen über das Verhalten der Fettzellen...-bei acuten und chronischen Krankheiten (Inaug. Diss. Kiel). — **Flemming, W.** (1879): Ueber die Entwicklung der Fettzellen und des Fettgewebes (Arch. f. Anat. u. Phys.). — **Kölliker, A.** (1886): Zur Entwicklung des Fettgewebes (Arch. f. Anat. und Phys.). — **Gaule, J.** (1890): Ueber das Auftreten von Fett in den Zellen und die dadurch bedingten histologischen Bilder (Arch. f. Anat. und Phys.). —**Sciefferdecker** und **Kossel:** Gewebelehre (Brannschweig, 1891). — **Bobritzki, Kl.** (1893): Ueber Struktur, Entwicklung, und regressive Metamorphose von Fettgewebes (Vet. Vestnik Charkov).— **Rothmann, M.** (1894): Ueber Entzündung und Atrophie des subcut. Fettgewebes (Virchow's Archiv, Bd. 136). — **Hammar, A.** (1896): Zur Kenntniss des Fettgewebes (Arch. f. Mikr. Anat., Bd. 45). — **Poljakoff:** Ueber eine neue Art von fettbildenden Organen im lockeren Bindegeweben (Arch. f. Mikr. Anat., V, 32°). — **Id.:** Beiträge zur mikr. Anat. und Phys. des lockeren Bindengewebes (Arch. f. Mikr. Anat., Bd. 45). **Auerbach, M.** (1902): Das braune Fettgewebe.... (Arch. f. Mikr. Anatom., Bd. 60). — **Bell, G.** (1902): On the Histogenesis of the adipose Tissue of the Ox. (The American Journal of Anat., 5V, 9°). — **Kraus, A.** (1904): Weitere Untersuchungen über die entzündliche Atrophie des subcut. Fettgew. (Arch. f. Derm. und Syphil., Bd. 27). — **Löwy, K.** (1905): Zur Kenntniss der entzündlichen Atrophie (Arch. f. Derm. und Syphil., Bd. 76). — **Pardi, F.** (1909): Contributo allo studio dello sviluppo del grasso nel mesenterio dei Mammiferi (Pisa, Tip. Mariotti). — **Berg, W.** (1910): Ueber die Anlage und Entwicklung des Fettgewebes beim Menschen (Zeitschrift. f. Morf. und Phys., Bd. XIII). — **Ciaccio, C.** (1910): Sulla distribuzione e modificazioni fisyopatologiche dei lipoidi nei tessuti (Arch. f. Zellforsch, Bd. V). — **Id.** (1910): Contributo alla conoscenza dei lipoidi cellulari (Anat.

Anzeiger, Bd. XXXV). — **Petersen** (1912): Histologie und mikr. Anat. München, I. Bergmann. — **Retterer, Ed.** (1914): Du developpement et de la structure du tissu adipeux (C. R. S. B., T. 77, n. 33). — **Id.** (1914): Du tissu adipeux chez l'homme (C. R. S. B., T. 78). — **Pende, N.** (1915): Ueber neue Drüse mit innerer Sekretion (Arch. f. Mikr. Anat., Bd. 76). — **Kohn, A.** (1915): Glandula insularis cervicalis? (Anat. Anzeiger, Bd. 46). — **Schaffer** (1920): Vorlesungen uber Histologie und Histogenese Leipzig. W. Engelmann — **Volterra, M.** (1923): Nuovi reperti sull'istologia del connettivo adiposo nell'uomo (Lo Sperimentale). — **Wassermann, F.** (1925): Die Fettorgane des Menschen. Entwicklung., Bau und system. Stellung des sogennanten Fettgewebes (Zeitschr. f. Zellforschung und mikr. Anat., Bd. 3, H. 1). — **Froboese, C.** (1926): Ueber das Vorkommen des Fett in jungen Embryonen (Zeitschr. f. mikr. Anat. Forschung., V, VII). — **Max Clara** (1927): Contributo allo studio del così detto tessuto adiposo dell'uomo (Monitore Zoologico, Vol. XXVII).

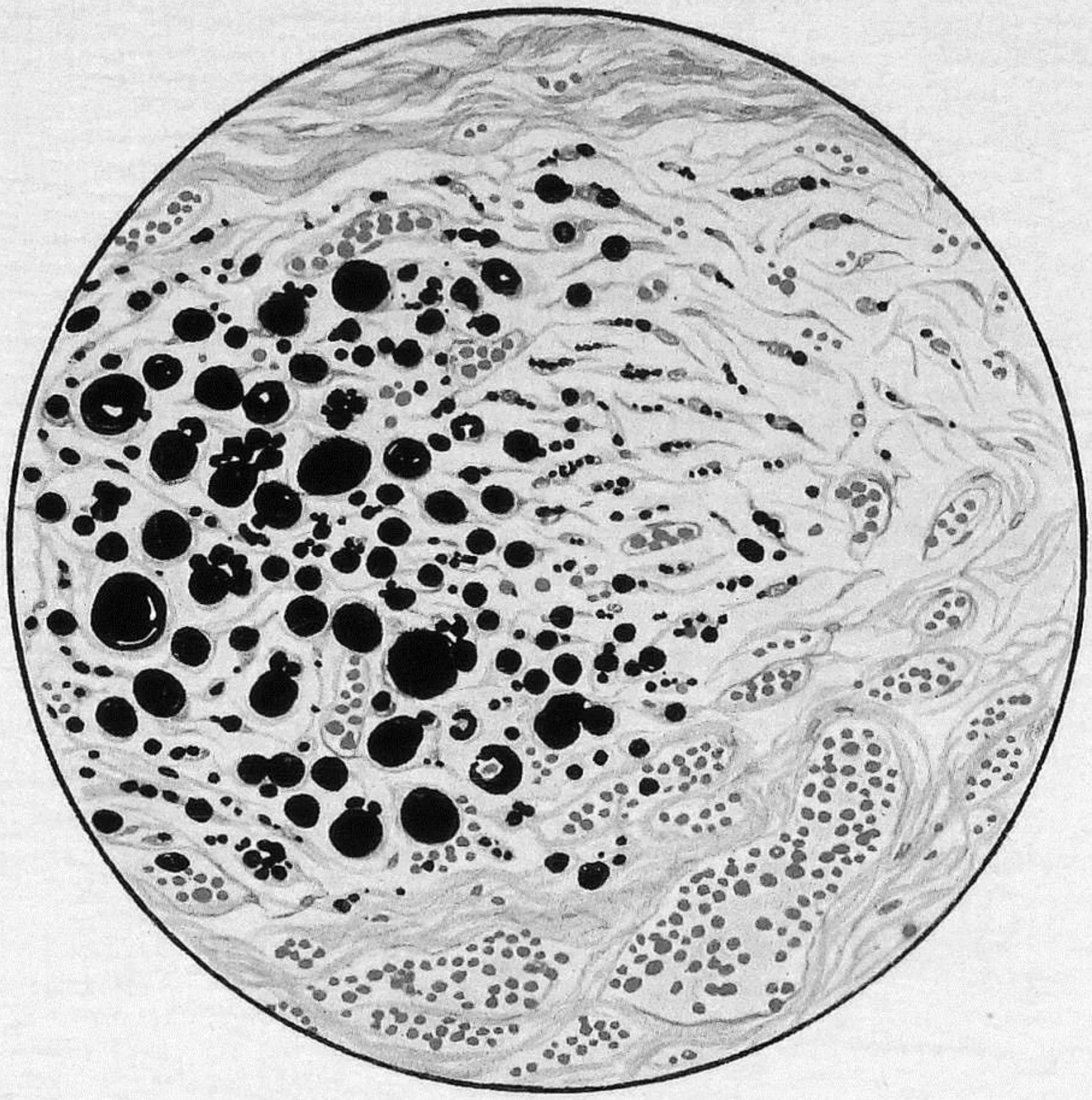

Fig. 1.

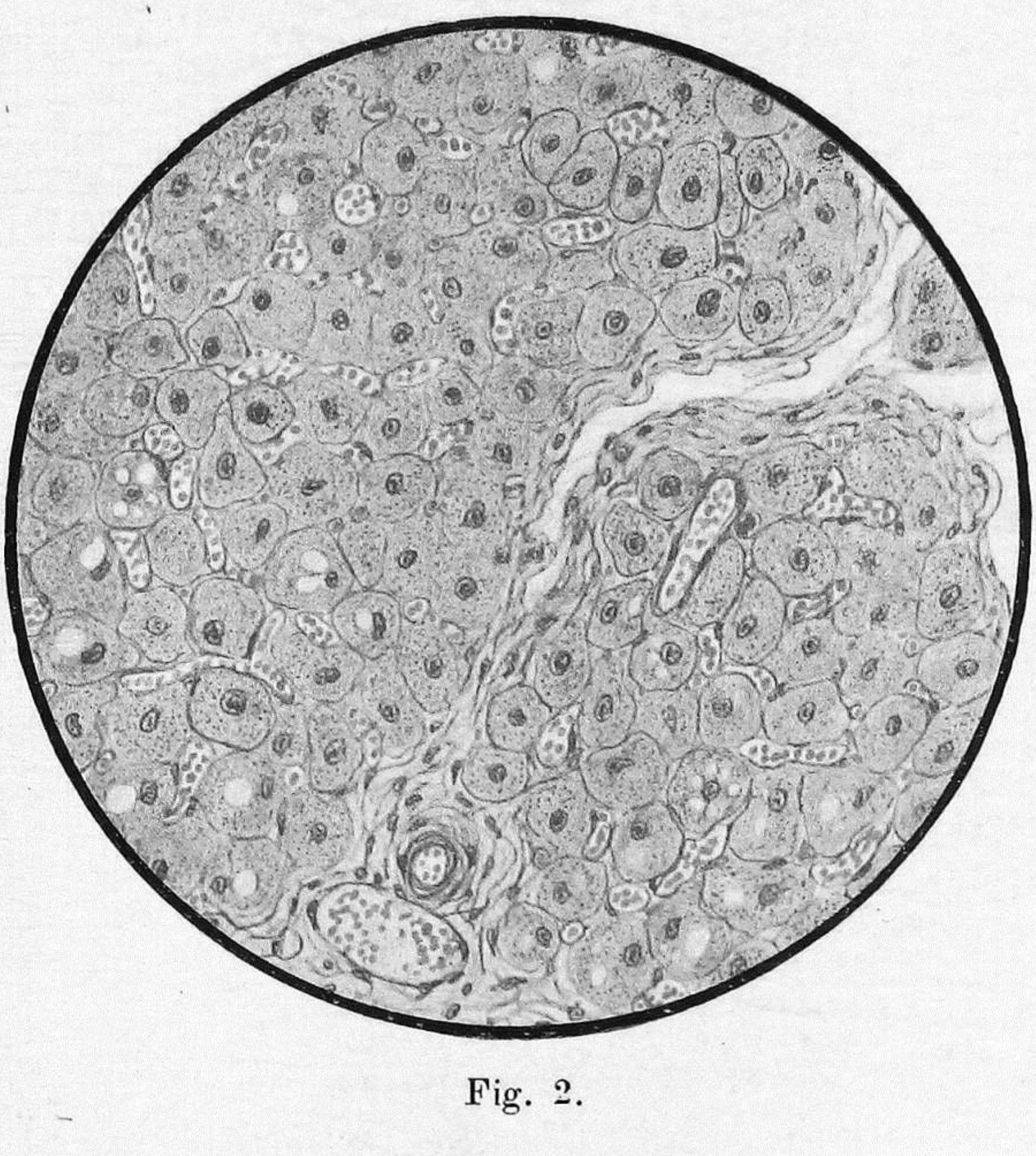

Fig. 2.

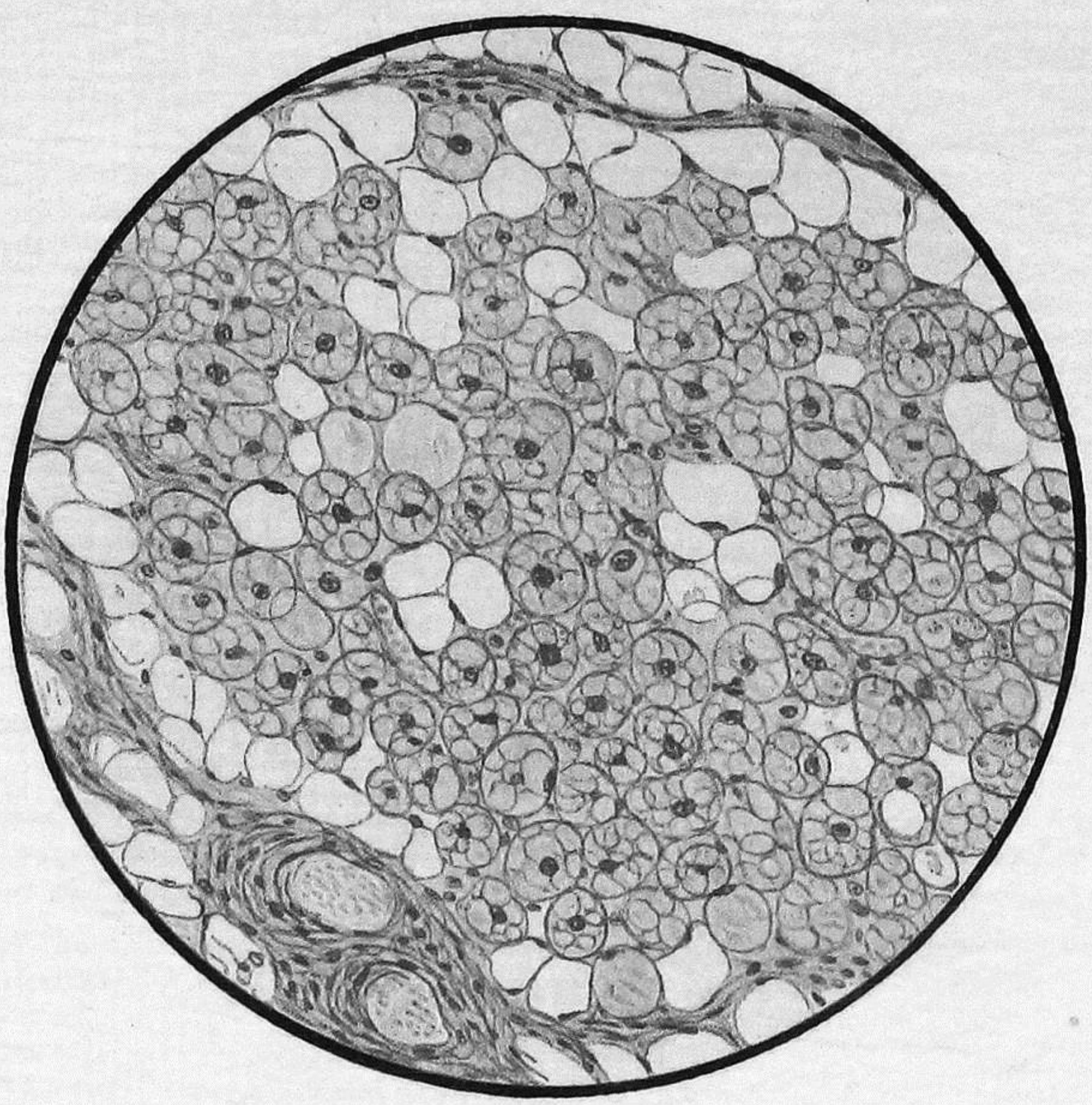

Fig. 3.

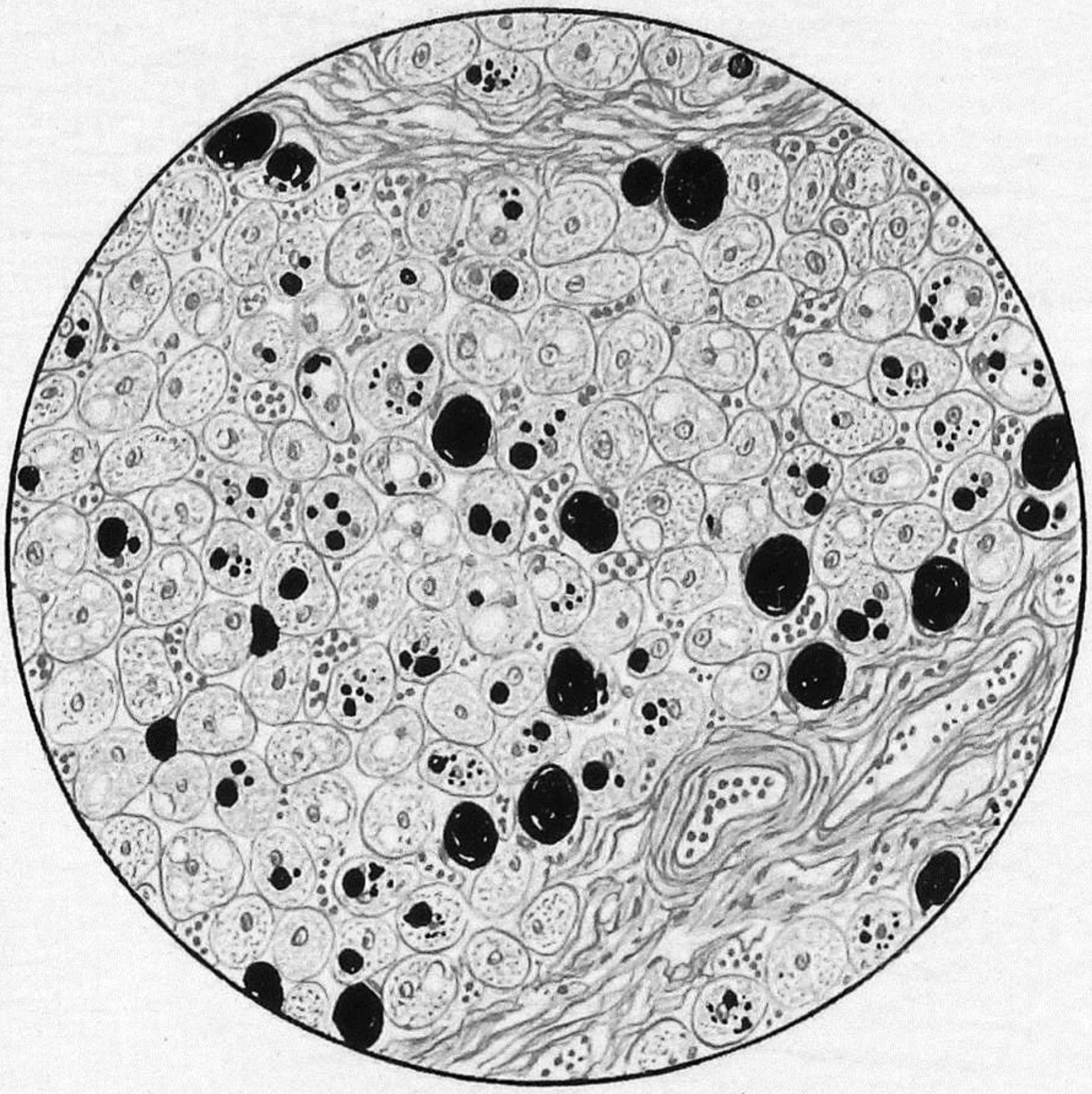

Fig. 4.

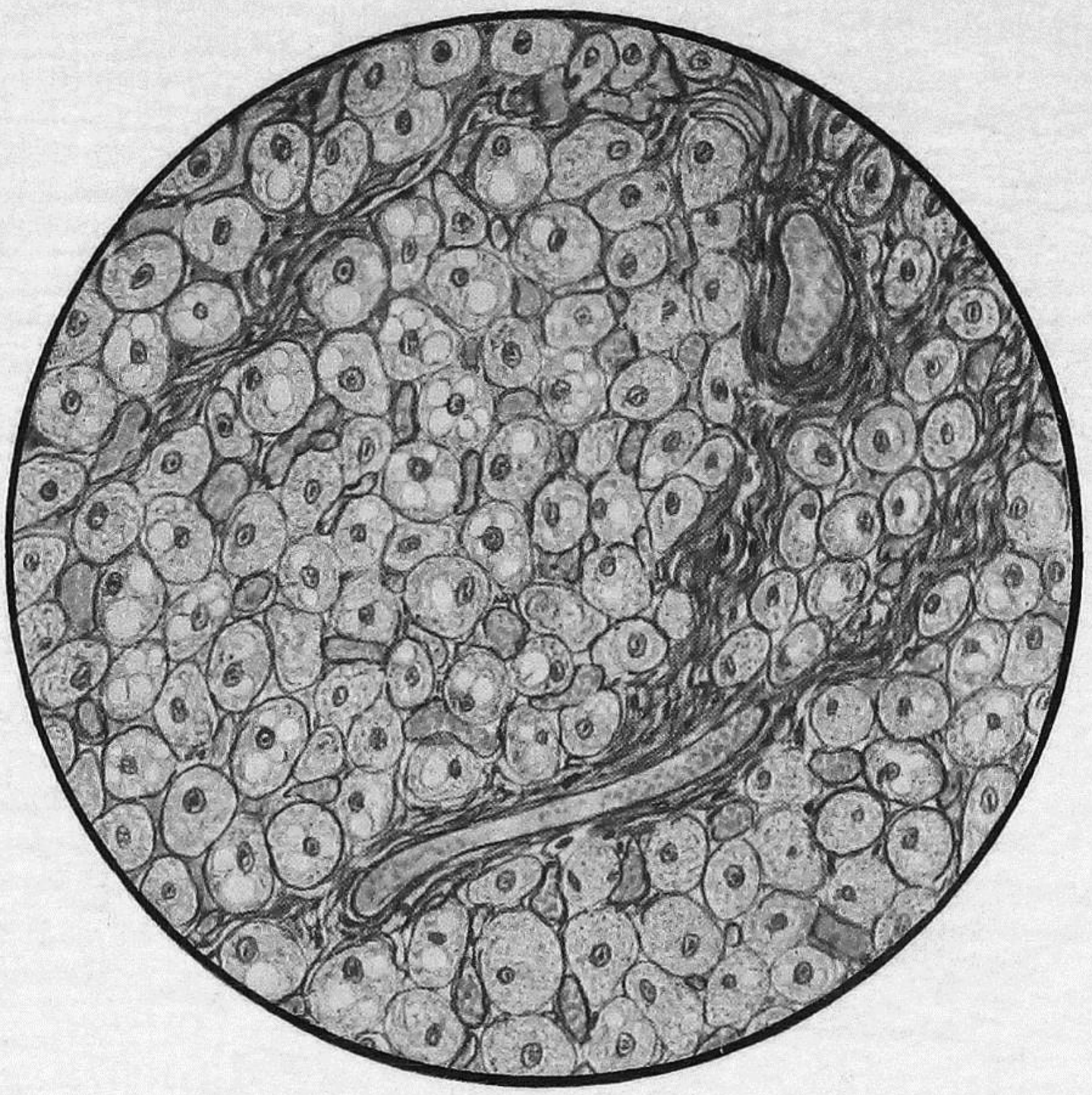

Fig. 5.

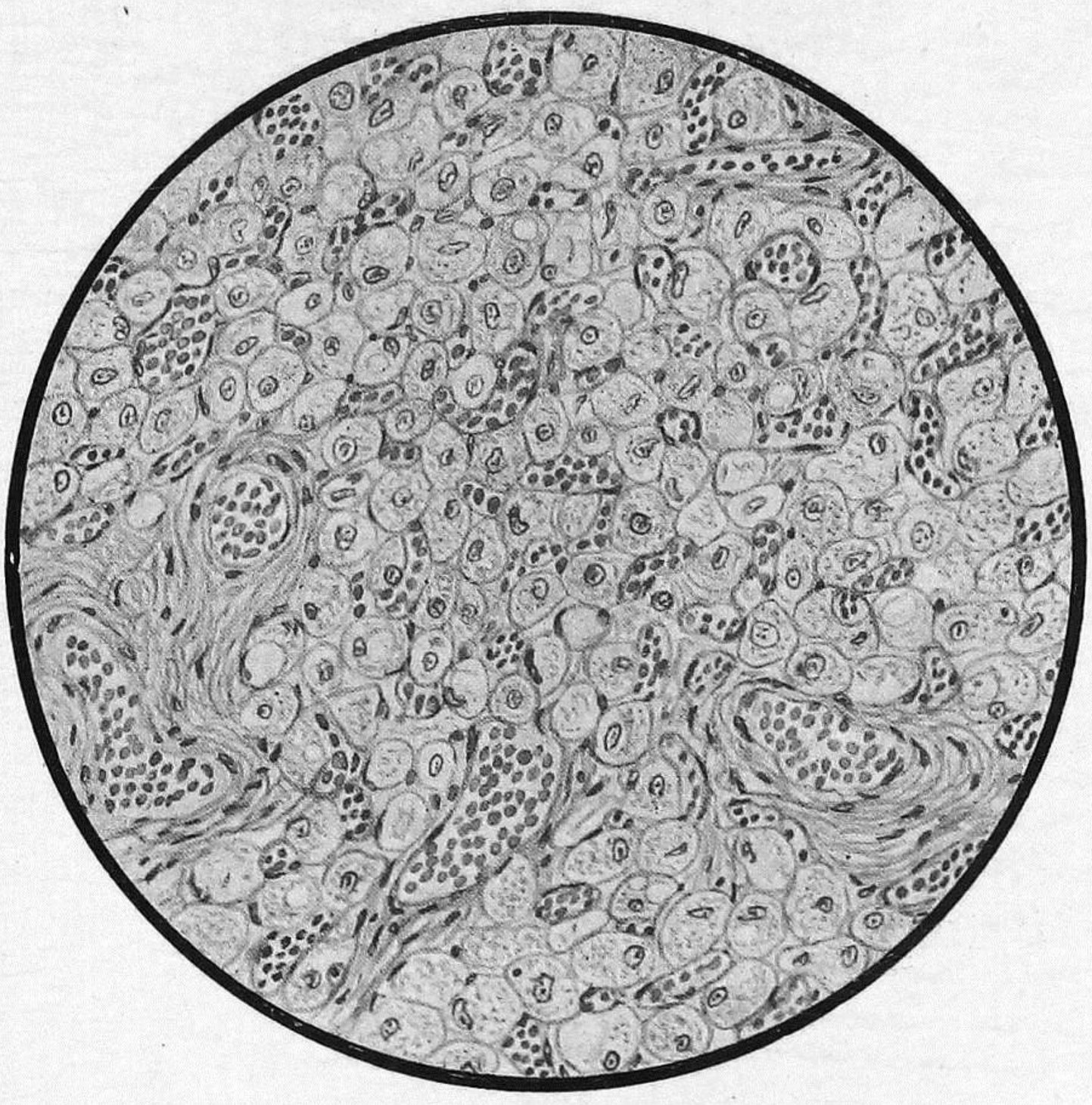

Fig. 6.

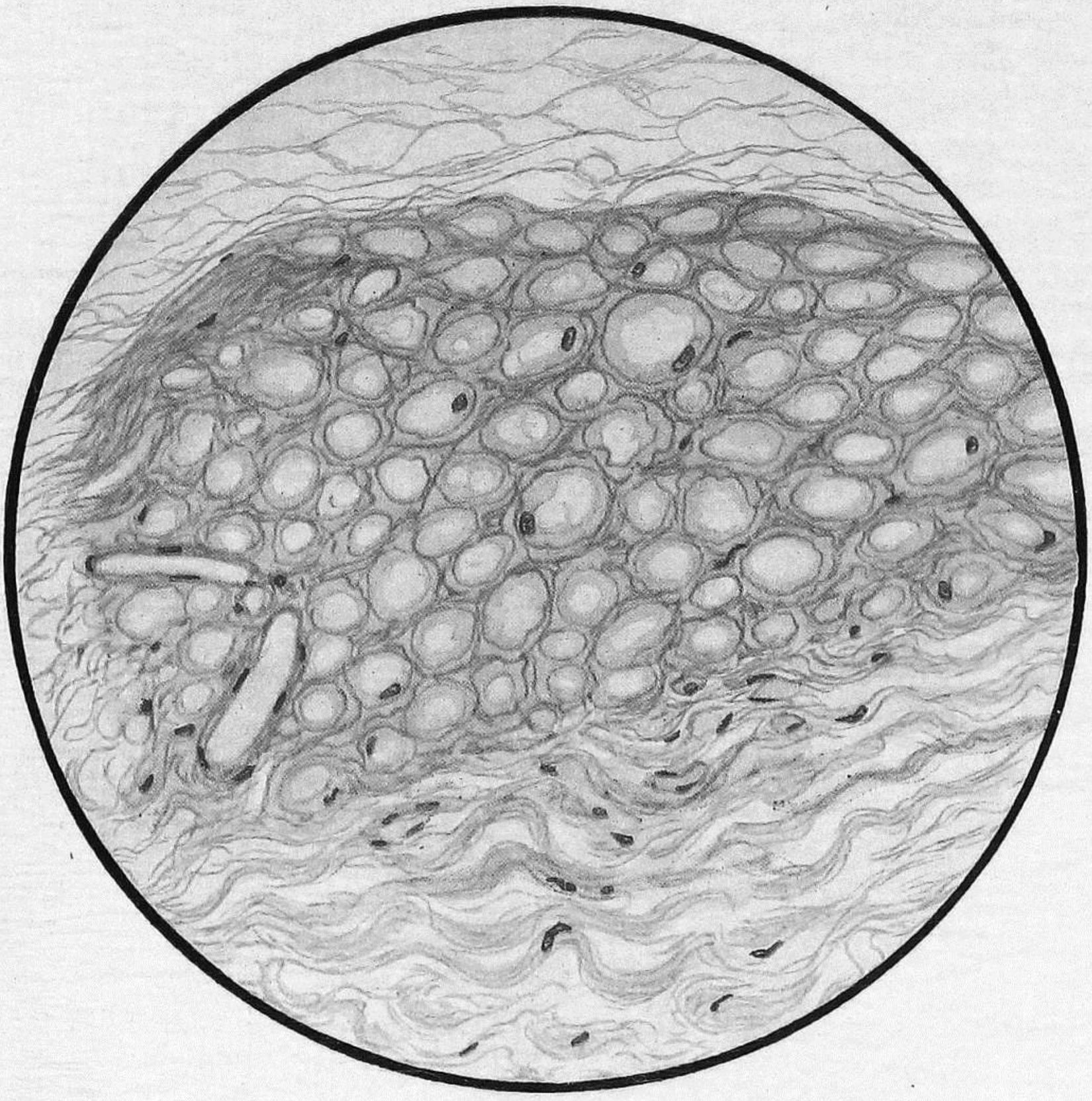

Fig. 7.